

HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗的共识和争议

梅香萍, 胡悦, 姚静*

华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 湖北 武汉

收稿日期: 2024年5月9日; 录用日期: 2024年6月1日; 发布日期: 2024年6月11日

摘要

人表皮生长因子受体-2 (HER2)扩增是HER2阳性乳腺癌的侵袭性高、预后差的重要因素。抗HER2靶向药物的出现明显提高了患者的生存期, 极大改善了预后。目前HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗的标准治疗方案为曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和化疗, 然而, 仍有临床问题存在争议, 包括HER2阳性晚期乳腺癌晚期一线选择帕妥珠单抗还是酪氨酸激酶抑制剂, 既往接受曲妥珠单抗治疗患者该如何选择, HER2阳性脑转移患者靶向治疗的对比, 激素受体阳性HER2阳性病人内分泌治疗和化疗该如何取舍, 目前新的药物和联合治疗的进展。我们对此进行综述, 以期为HER2阳性晚期乳腺癌的临床治疗提供参考。

关键词

HER2阳性, 晚期乳腺癌, 一线治疗

Consensus and Controversy on First-Line Treatment of HER2 Positive Advanced Breast Cancer

Xiangping Mei, Yue Hu, Jing Yao*

Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: May 9th, 2024; accepted: Jun. 1st, 2024; published: Jun. 11th, 2024

Abstract

The amplification of human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) is an important factor in the high invasiveness and poor prognosis of HER2 positive breast cancer. The emergence of an-

*通讯作者。

ti-HER2 targeting drugs significantly increased the survival time of patients and greatly improved the prognosis. At present, the standard first-line treatment for HER2-positive advanced breast cancer is trastuzumab combined with patuzumab and chemotherapy. However, there are still some clinical issues in dispute, including the choice of first-line HER2-positive breast cancer with patuzumab or TKI, the optimal regimen for patients who have previously received trastuzumab, and the comparison of targeted therapy for patients with HER2-positive brain metastasis. How to choose between endocrine therapy and chemotherapy in hormone receptor positive HER2 positive patients? We review the progress of new drugs and combined therapy, in order to provide reference for the clinical treatment of HER2 positive advanced breast cancer.

Keywords

HER2 Positive, Advanced Breast Cancer, First Line Treatments

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是世界上最常见的肿瘤[1], HER2 阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的 20%~25%。在过去的几十年里,抗 HER2 药物的应用极大改善了患者的预后。目前,曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和化疗作为 HER2 阳性转移性乳腺癌的一线全身治疗得到普遍认可,中位生存期现已超过 57 个月。然而,随着曲妥珠单抗的广泛应用,越来越多的患者在新辅助或辅助阶段使用过曲妥珠单抗,晚期一线治疗的患者存在原发性或继发性耐药[2],既往临床研究纳入人群特征不符合目前治疗现状,不可满足既往接受曲妥珠单抗治疗人群的临床需求。因此,本文重点对目前存在争议的临床问题进行综述,特别关注 HER2 阳性晚期乳腺癌及脑转移患者靶向治疗药物的选择,激素受体阳性 HER2 阳性病人不同治疗方案的对比,并对未来研究方向做出展望。

2. 当前 HER2 阳性晚期乳腺癌一线治疗共识

CLEOPATRA 研究确立了曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和多西他赛在 HER2 阳性晚期乳腺癌的标准一线治疗地位。研究纳入 25 个国家 808 位既往未经治疗的 HER2 阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者,比较了曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和多西他赛(帕妥珠单抗组)相对于曲妥珠单抗联合多西他赛(对照组)的疗效和安全性。结果显示,帕妥珠单抗组的中位无进展生存期(mPFS)较对照组延长了 6.3 个月(18.7 vs. 12.4 个月),降低疾病进展和死亡风险 34%,且中位总生存期(mOS)长于对照组 16.3 个月[3]。PUFFIN 研究作为 CLEOPATRA 研究在中国的桥接研究,帕妥珠单抗组的 mPFS 从对照组的 12.5 个月延长到 16.5 个月,降低疾病进展和死亡风险 40% [3]。国内外指南一致推荐曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和化疗作为 HER2 阳性晚期乳腺癌一线治疗方案。

PHILA 研究对曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和化疗在 HER2 阳性晚期乳腺癌的一线治疗地位提出了挑战[4]。此研究纳入中国 40 个中心的 590 名 HER2 阳性复发性或转移性乳腺癌患者,随机分配纳入吡咯替尼组(吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛)或者安慰剂组(曲妥珠单抗联合多西他赛),吡咯替尼组延长 mPFS 13.9 个月(24.3 vs. 10.4 个月),降低疾病进展风险 59%。因此,曲妥珠单抗联合吡咯替尼和多西他赛也成为国内 HER2 阳性晚期乳腺癌一线推荐治疗方案。

3. 争议点一：晚期一线选择曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗还是酪氨酸激酶抑制剂

对于晚期一线使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗还是酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI), 目前尚无头对头前瞻性临床研究可以得出结论。从研究终点看, PHILA 研究中吡咯替尼组的 mPFS 显著高于对照组 13.9 个月(24.3 个月 vs. 10.4 个月, $P < 0.001$), CLEOPATRA 研究为 6.3 个月, 多西他赛联合曲妥珠单抗和吡咯替尼相对于联合帕妥珠单抗的获益似乎更为明显。从研究对象看, PHILA 研究纳入 100% 的中国患者, CLEOPATRA 研究为 23%, 前者更适合中国人群, 而 CLEOPATRA 研究对不同种族患者的参考意义更大。

YoungBC-21 研究回顾性评估了 333 例接受化疗联合曲妥珠单抗和吡咯替尼/帕妥珠单抗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的疗效和安全性[5]。结果显示, 联合吡咯替尼组和联合帕妥珠单抗组在一线治疗中的 mPFS 分别为 22.9 个月和 14.46 个月, 在接受一线治疗的脑转移的患者中为 14.29 个月和 7.98 个月。从生存数据得出, 虽然曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和紫杉醇在一线治疗中显示出不可动摇的地位, 但曲妥珠单抗联合吡咯替尼和化疗的联合使用也表现出有效性。

此外, 基于中国国情出发, 吡咯替尼在 HER2 阳性晚期乳腺癌符合医保适应症, 相对于无适应症的帕妥珠单抗, 吡咯替尼极大减轻了患者的经济压力。

4. 争议点二：新辅助或辅助阶段使用过曲妥珠单抗人群晚期一线治疗方案的选择

4.1. 新辅助或辅助阶段未使用曲妥珠单抗者后续抗 HER2 治疗效果优于曾使用者

随着抗 HER2 靶向药物的普及, 越来越多的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者新辅助或辅助阶段接受过曲妥珠单抗治疗。然而, 目前大型临床研究纳入此类人群较少, 例如, CLEOPATRA 研究纳入 10%, PERUSE 研究为 28% [6], 并不能代表目前临床治疗人群特征。

CLEOPATRA 研究的亚组分析显示, 既往接受曲妥珠单抗治疗患者的 mPFS 低于未接受者, 在帕妥珠单抗治疗组的 mPFS 分别为 16.9 和 21.6 个月, 对照组为 10.4 和 12.6 个月, P 值均无统计学意义[3]。PERUSE 研究纳入 28% 的 HER2 阳性晚期乳腺癌患者接受曲帕双靶联合紫杉类药物联合治疗, 结果显示既往未使用曲妥珠单抗治疗患者较使用者延长 mPFS 8 个月(23.4 个月 vs. 15.4 个月), 延长 mOS 21.4 个月[6]。因此, 既往接受曲妥珠单抗治疗的患者相对于未使用者, 晚期一线抗 HER2 靶向治疗的疗效下降。

4.2. TKI 类药物对既往接受曲妥珠单抗治疗的患者获益更多

吡咯替尼一线治疗曲妥珠单抗经治人群获益更多。PANDORA 研究是基于中国人群使用吡咯替尼联合多西他赛的一线研究, 纳入 49.8% 既往接受曲妥珠单抗治疗的患者。结果显示, 曲妥珠单抗经治者和未经治者的 mPFS 分别是 20.8 个月和 14.8 个月[7]。PHILA 研究中, 曲妥珠单抗经治者中吡咯替尼组的 mPFS 高于对照组(not reach vs. 9.3 个月), 在未经治者中分别为 21.9 个月和 10.4 个月[4]。从研究结果的趋势上看, 吡咯替尼在曲妥珠单抗经治人群也有较好的治疗效果。

综上所述, 对于曲妥珠单抗经治人群, 曲妥珠单抗与吡咯替尼的联合相对于帕妥珠单抗似乎对患者有更好获益, 但需要大样本临床研究来验证 TKI 和帕妥珠单抗的疗效。

5. 争议点三：一线使用 TKI 联合方案能否降低或延迟脑转移发生?

HER2 阳性乳腺癌易复发转移, 其中脑转移患者比例为 30%~50% [8]。CLEOPATRA 研究中, 以中枢神经系统作为首个进展部位评估的 mPFS 在帕妥珠单抗组优于对照组(15.0 个月 vs. 11.9 个月, $P = 0.0049$), 但发生率在两组间相似(12.6% vs. 13.7%) [3], 即联合使用帕妥珠单抗可延缓脑转移的发生时间, 但不能降低脑转移的发生率。

HER2CLIMB 研究显示, 使用卡培他滨和曲妥珠单抗联合图卡替尼的 HER2 阳性脑转移乳腺癌患者比未联合图卡替尼的 mOS 延长 9.1 个月(21.6 vs. 12.5 个月), 并且在活动性脑转移患者中降低死亡风险 47.6% [9]。PHENIX 研究中, 基线无脑转移患者后续出现新发脑转移的 mPFS 在吡咯替尼联合卡培他滨组明显长于单药卡培他滨组(397.5 天 vs. 132.0 天) [10]。此外 PERMEATE 研究中, 吡咯替尼联合卡培他滨治疗未经脑局部放疗人群的 mPFS 为 11.3 个月, ORR 达 74.6% [11]。因此, 基于 TKI 药物的联合治疗可增加脑转移的疾病控制率, 延缓新发脑转移的发生。

基于以上临床研究, 帕妥珠单抗不能降低脑转移的发生率, 而 TKI 可降低脑转移的复发率和复发风险, 联合 TKI 的治疗方案也许可成为脑转移人群的优选方案。

6. 争议点四: 激素受体(HR)阳性且 HER2 阳性人群一线治疗方案的选择

在 HR 阳性且 HER2 阳性的乳腺癌晚期一线治疗中, 曲妥珠单抗联合化疗或内分泌治疗疗效相似。SYSUCC-002 研究显示, 曲妥珠单抗联合化疗的 mPFS 和曲妥珠单抗联合内分泌组分别为 19.2 个月和 14.8 个月($P = 0.001$), OS 分别 33.9 个月和 32.5 个月($P = 0.090$) [12]。

PERTAIN 研究进一步评估了芳香化酶抑制剂加曲妥珠单抗联合或不联合帕妥珠单抗治疗晚期一线 HR 阳性 HER2 阳性乳腺癌的疗效[13]。生存分析结果显示, 联合帕妥珠单抗组的 mPFS 长于对照组 4.8 个月(20.6 个月 vs. 15.8 个月, $P = 0.006$), 但 OS 无显著性差异。即在基于内分泌治疗的基础上, 曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗相对于曲妥珠单抗可延长患者 PFS, 对 OS 无明显改善。

CLEOPATRA 研究纳入 48% 的 HR 阳性 HER2 阳性患者, 帕妥珠单抗组相对于对照组降低了 37% 疾病进展风险, 在 HR 阳性和 HR 阴性患者中分别为 28% 和 45%。PHILA 研究中, 化疗联合曲妥珠单抗和吡咯替尼在 HR 阳性患者中的疾病进展和复发风险为 47%, 在 HR 阴性患者中为 32%。即无论 HR 状态, 患者均可以从化疗联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗/吡咯替尼的治疗中提高生存获益。

因此在 HR 阳性 HER2 阳性晚期乳腺癌患者的一线治疗中, 曲妥珠单抗联合化疗或内分泌治疗疗效相似, 对不可耐受化疗的病人, 可优选曲妥珠单抗联合内分泌治疗。内分泌治疗和曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗优于不联合者, 并且无论 HR 状态, 化疗联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗/吡咯替尼均可以提高患者的生存获益。

7. 新的治疗药物为未来一线治疗提供更多方案

7.1. ADC 药物联合抗 HER2 靶向治疗

正在开展的 DESTINY-Breast09 研究旨在探索 T-DXd 联合或不联合帕妥珠单抗一线治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的疗效与安全性[14]。另一种 ADC 药物 SHR-A1811 的临床研究也正在开展, 其探索 SHR-A1811 联合或不联合帕妥珠单抗一线治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的疗效与安全性。

7.2. TKI 类药物与抗 HER2 靶向治疗的联合

临床前研究显示图卡替尼和曲妥珠单抗的联合使用可更高效抑制 HER2 阳性乳腺癌细胞的增殖, 同时对 PI3K-AKT 通路信号的抑制作用更强[15]。HER2CLIMB-05 研究正在探索图卡替尼联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗用于一线维持治疗 HER2 阳性晚期乳腺癌的疗效[16]。

7.3. 双特异性抗体联合化疗

KN026 是一种双特异性抗体, 与曲妥珠单抗(结构域 IV)和帕妥珠单抗(结构域 II)的结和表位相同[17]。KN026 的 I 期临床研究显示接受 KN026 单药治疗患者 ORR 为 28.1%, mPFS 为 6.8 个月。在联合多西他

赛治疗中位随访时间 29.7 个月时, mPFS 为 26.9 个月, mOS 未达到[18]。鉴于其优异疗效, 另一项 KN026 联合多西他赛对比标准曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和化疗的临床研究正在开展。

7.4. 免疫治疗与抗 HER2 靶向治疗的联合

KATE2 研究显示, 在细胞程序性死亡 - 配体 1 (Programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)阳性亚组中 T-DM1 联合或不联合阿替利珠单抗组的 mPFS 分别为 8.5 个月和 4.1 个月($P = 0.099$), 疾病进展和死亡风险降低了 40% [19], 免疫联合 ADC 类药物治疗多线治疗后的 HER2 阳性晚期乳腺癌取得一定治疗效果。

8. 结语

CLEOPATRA 研究奠定了曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗在 HER2 阳性晚期一线标准治疗地位, 在国内, 小分子 TKI 吡咯替尼联合曲妥珠单抗和化疗也成为一线治疗的选择之一。然而, 随着越来越多的患者在辅助或者新辅助阶段接受过曲妥珠单抗治疗, 小分子 TKI 药物对此类人群的生存获益似乎更多。此外, 在脑转移人群中, 基于 TKI 药物的联合使用可能增加局部控制率, 降低新发脑转移的发生率。对于激素受体阳性且 HER2 阳性人群, 不可耐受化疗的患者可优选曲妥珠单抗联合内分泌治疗, 且内分泌治疗和曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗优于不联合者。目前新的不同药物组合的临床研究正在开展, 包括双特异性抗体、TKI、ADC、免疫等与抗 HER2 靶向治疗的联合, 显示出一定疗效的改善, 期待数据的进一步成熟, 以完善 HER2 阳性晚期乳腺癌晚期一线的更精准化治疗, 进一步提高患者的生存期。

参考文献

- [1] Loibl, S., Poortmans, P., Morrow, M., Denkert, C. and Curigliano, G. (2021) Breast Cancer. *The Lancet*, **397**, 1750-1769. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32381-3)
- [2] Li, J., Shao, Z., Xu, B., Jiang, Z., Cui, S., Zhang, J., *et al.* (2018) Use of Trastuzumab as an Adjuvant/Neoadjuvant Therapy in Patients with HER2-Positive Breast Cancer in China. *Medicine*, **97**, e10350. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000010350>
- [3] Xu, B., Li, W., Zhang, Q., Li, Q., Wang, X., Li, H., *et al.* (2022) Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for Chinese Patients with Previously Untreated HER2-Positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer (PUFFIN): Final Analysis of a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, **197**, 503-513. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06775-1>
- [4] Ma, F., Yan, M., Li, W., Ouyang, Q., Tong, Z., Teng, Y., *et al.* (2023) Pyrotinib versus Placebo in Combination with Trastuzumab and Docetaxel as First Line Treatment in Patients with HER2 Positive Metastatic Breast Cancer (PHILA): Randomised, Double Blind, Multicentre, Phase 3 Trial. *BMJ*, **383**, e076065. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076065>
- [5] Wang, B., You, S., Xie, Y., *et al.* (2023) 427P Pyrotinib Plus Trastuzumab versus Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Multicenter, Retrospective Study. *Annals of Oncology*, **34**, S361-S362. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.603>
- [6] Miles, D., Ciruelos, E., Schneeweiss, A., Puglisi, F., Peretz-Yablonski, T., Campone, M., *et al.* (2021) Final Results from the Peruse Study of First-Line Pertuzumab Plus Trastuzumab Plus a Taxane for HER2-Positive Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer, with a Multivariable Approach to Guide Prognostication. *Annals of Oncology*, **32**, 1245-1255. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.024>
- [7] Zheng, Y., Cao, W., Shao, X., Shi, Y., Cai, L., Chen, W., *et al.* (2023) Pyrotinib Plus Docetaxel as First-Line Treatment for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: The PANDORA Phase II Trial. *Nature Communications*, **14**, Article No. 8314. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44140-y>
- [8] Nader-Marta, G., Martins-Branco, D. and de Azambuja, E. (2022) How We Treat Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. *ESMO Open*, **7**, 100343. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100343>
- [9] Lin, N.U., Murthy, R.K., Abramson, V., Anders, C., Bachelot, T., Bedard, P.L., *et al.* (2023) Tucatinib vs Placebo, Both in Combination with Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients with Brain Metastases. *JAMA Oncology*, **9**, 197-205. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5610>

- [10] Yan, M., Bian, L., Hu, X., Zhang, Q., Ouyang, Q., Feng, J., *et al.* (2020) Pyrotinib Plus Capecitabine for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer After Trastuzumab and Taxanes (PHENIX): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Translational Breast Cancer Research*, **1**, 13. <https://doi.org/10.21037/tbcr-20-25>
- [11] Yan, M., Ouyang, Q., Sun, T., Niu, L., Yang, J., Li, L., *et al.* (2021) Pyrotinib Plus Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Brain Metastases (PERMEATE): A Multicenter, Single-Arm Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 1037-1037. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.1037
- [12] Hua, X., Bi, X., Zhao, J., Shi, Y., Lin, Y., Wu, Z., *et al.* (2021) Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-Line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clinical Cancer Research*, **28**, 637-645. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-21-3435>
- [13] Arpino, G., de la Haba Rodriguez, J., Ferrero, J., De Placido, S., Osborne, C.K., *et al.* (2023) Pertuzumab, Trastuzumab, and an Aromatase Inhibitor for HER2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: PERTAIN Final Analysis. *Clinical Cancer Research*, **29**, 1468-1476. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-1092>
- [14] Tolaney, S.M., Barroso-Sousa, R., Jiang, Z., Park, Y.H., Rimawi, M., Saura Manich, C., *et al.* (2021) 328TiP Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) with or Without Pertuzumab vs a Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in First-Line (1L), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive (HER2+) Metastatic Breast Cancer (mBC): DESTINY-Breast09. *Annals of Oncology*, **32**, S507-S508. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.611>
- [15] Kulukian, A., Lee, P., Taylor, J., Rosler, R., de Vries, P., Watson, D., *et al.* (2020) Preclinical Activity of HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib as a Single Agent or in Combination with Trastuzumab or Docetaxel in Solid Tumor Models. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 976-987. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-19-0873>
- [16] Hamilton, E.P., Martin, M., O'Sullivan, C.C., Curigliano, G., Sohn, J., Tsurutani, J., *et al.* (2023) HER2CLIMB-05: Phase 3 Study of Tucatinib or Placebo in Combination with Trastuzumab and Pertuzumab as Maintenance Therapy for HER2+ Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, TPS1115-TPS1115. https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.tps1115
- [17] Wei, H., Cai, H., Jin, Y., Wang, P., Zhang, Q., Lin, Y., *et al.* (2017) Structural Basis of a Novel Heterodimeric Fc for Bispecific Antibody Production. *Oncotarget*, **8**, 51037-51049. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17558>
- [18] Park, Y.H., Ahn, H.K., Kim, J., Ahn, J.S., Im, Y., Kim, S., *et al.* (2020) First-in-Human Phase I Study of ALT-P7, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate in Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3551-3551. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.3551
- [19] Emens, L.A., Esteva, F.J., Beresford, M., Saura, C., De Laurentiis, M., Kim, S., *et al.* (2020) Trastuzumab Emtansine plus Atezolizumab versus Trastuzumab Emtansine Plus Placebo in Previously Treated, HER2-Positive Advanced Breast Cancer (KATE2): A Phase 2, Multicentre, Randomised, Double-Blind Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 1283-1295. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30465-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30465-4)